隐性乳房炎奶牛乳蛋白含量降低的信号转导机制

张　旭　徐丹丹　杨　彬　贺显晶　王建发　武　瑞*

(黑龙江八一农垦大学动物科技学院，大庆 163319)

摘　要：乳蛋白是决定牛奶营养品质的主要乳成分之一，具有较高的营养价值，含有人体几乎所有的必需氨基酸。乳蛋白含量和组成受多种因素的影响，除品种、胎次、环境、奶牛泌乳阶段和饲粮组成与营养水平外，疾病也是影响乳汁中乳蛋白含量和组成的重要因素。其中，奶牛隐性乳房炎可以引起乳汁中乳蛋白含量的降低。本文主要探讨乳蛋白的合成机理及隐性乳房炎时乳蛋白含量降低的信号转导机制，旨在为研究在奶牛患隐性乳房炎条件下提高乳蛋白含量的方法提供一些思路和参考。

关键词：奶牛；隐性乳房炎；乳蛋白；信号转导机制

中图分类号：S823

乳蛋白是构成牛奶营养品质的重要物质基础，含有人体几乎所有的必需氨基酸，是人类膳食蛋白质的重要来源之一。乳蛋白含量既关系到牛奶的质量安全和消费者的健康，同时又是奶业核心竞争力的重要标志[1-2]。近几年，随着奶业的发展和健康消费观念的提高，人们对高品质乳蛋白的需求量不断增加。因此，当今世界很多国家都把乳蛋白价值放在牛奶价格体系中的首要位置，我国新的巴氏杀菌乳标准（GB 19645-2010）也把乳蛋白（≥2.9%）作为一项重要指标列入。由此可见，提高乳蛋白含量和乳蛋白产量是今后乳制品行业发展的必然趋势。但是，我国奶业在经过多年的快速数量扩张后，牛奶营养品质低下，特别是乳蛋白含量偏低已经成为奶业健康发展面临的严峻挑战，由此引发的“三聚氰胺”事件严重损害了我国乳制品消费信心及奶业健康发展。因此，提高乳汁中乳蛋白含量是我国奶业健康发展的迫切需求。对改善牛奶营养品质，提升我国奶业的核心竞争力具有重要的意义。

乳蛋白的含量和组成受多种因素的影响，除品种、胎次、环境、奶牛泌乳阶段和饲粮组成与营养水平外，疾病也是影响牛奶中乳蛋白含量和组成的重要因素。其中，奶牛乳房炎对

收稿日期：2016-06-13

基金项目：国家自然科学基金项目（31472249,31402157）；黑龙江省普通本科高校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2015087);黑龙江八一农垦大学博士科研启动基金(XYB2014-12);黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目（YJSCX2016-Y13）

作者简介：张　旭（1991—），男，黑龙江肇东人，硕士研究生，从事牛奶营养品质调控机理研究。E-mail: 1690389827@qq.com

*通信作者：武　瑞，教授，博士生导师，E-mail: fuhewu@126.com

乳蛋白的含量和组成具有较大的影响。奶牛乳房炎是一种由于乳腺组织发生炎症反应而使奶牛产奶量下降、乳品质降低的奶牛常见疾病。奶牛乳房炎不仅严重影响乳品的产量，还影响乳品的质量，使乳汁中体细胞数增加、乳蛋白含量降低、给现代奶牛养殖业和乳品加工业造成了极大的经济损失[3]。尤其是发病率较高且无明显临床症状的隐性乳房炎，严重制约着奶牛乳蛋白含量和乳蛋白产量的提高。然而，乳腺感染导致乳汁中乳蛋白含量降低的分子机制尚不完全清晰。因此，本文对隐性乳房炎炎症反应与乳蛋白产量降低之间的信号转导机制进行初步的探讨。

1 乳蛋白从头合成过程

乳蛋白是乳汁中的一种重要营养成分，健康奶牛常乳中乳蛋白的含量为 3.0%～3.7%[4]，奶牛乳汁中的乳蛋白主要为酪蛋白（αS-酪蛋白、β-酪蛋白、γ-酪蛋白和 κ-酪蛋白）和乳清蛋白（whey protein,WP）2 大类，除此之外，还含有少量的乳脂球膜蛋白（milk fat globule membrane protein,MFGMP），其中 β-酪蛋白是表征乳蛋白含量的关键指标[5]。乳汁中 90%以上的乳蛋白如酪蛋白、α-乳清蛋白和 β-乳球蛋白等都是在乳腺组织中由乳腺上皮细胞利用从血液中摄取的氨基酸作为蛋白质合成的底物来进行从头合成的，其合成过程主要为：乳腺组织从血液中摄取氨基酸、各种乳蛋白 DNA 转录成 mRNA，tRNA 携带乳腺组织从血液中摄取的游离氨基酸在粗面内质网的核糖体上以 mRNA 链上的核糖核苷酸序列为模板进行多肽链的合成，然后由信号肽引导进入内质网腔中，并在内质网和高尔基体内进行一系列的磷酸化和糖基化等化学修饰过程最终形成成熟的蛋白质，再由分泌泡将蛋白质转运到乳腺上皮细胞顶膜并通过胞吐的方式将其释放到乳腺腺泡腔中[6-7]。能够对以上这些步骤中的任意一个环节产生影响的因素都能够影响乳汁中乳蛋白的含量，例如饲粮中的粗蛋白质含量少就会导致乳腺组织从血液中摄取的氨基酸含量减少进而引起乳蛋白产量的显著降低[8]。

2 调控乳蛋白基因转录和翻译的因素

乳蛋白基因的转录和翻译在乳蛋白的合成过程中发挥着至关重要的作用。近年来，随着科研人员对乳腺上皮细胞功能调控研究的逐渐深入，使泌乳细胞信号转导机制得到了人们的广泛关注。研究发现，用于调控乳蛋白合成的信号通路主要有两条：1)在乳蛋白基因转录水平上发挥调节作用的 Janus 激酶(JAK)-信号传导及转录激活因子（STAT）信号通路；2)在乳蛋白基因翻译水平上发挥调节作用的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路。

2.1　乳蛋白基因的转录调控

乳蛋白基因的转录是乳蛋白从头合成过程中非常重要的一个环节，而 JAK-STAT 信号通路则在乳蛋白基因的转录水平上发挥着重要调节作用。JAK 是一类非跨膜酪氨酸激酶，JAK 家族共有 4 个成员，分别为：JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2，激活的 JAK 可以催化与其相结合受体上特定的酪氨酸残基，使其磷酸化。STAT 在信号转导和转录激活方面发挥着重要的作用。目前已被发现的 STAT 家族成员共有 7 个,分别为：STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。Bionaz 等[7]研究发现，在牛乳腺组织中显著表达的主要是 *STAT5a* 和 *STAT5b*。调控乳蛋白合成的相关激素和细胞因子等都可以通过 JAK-STAT 信号通路发挥调控乳蛋白合成的作用。近些年，科研人员对 JAK-STAT 信号通路调控乳蛋白合成的研究主要集中在 JAK2-STAT5 信号通路上。STAT5 是反映乳蛋白基因转录水平的标识性转录因子，JAK2 是其上游的信号分子。奶牛泌乳期间，催乳素（PRL）、生长激素（GH）、胰岛素（INS）、瘦素（leptin）等激素和相关细胞因子等与乳腺上皮细胞上各自的受体相结合后,可以激活 JAK2，并磷酸化受体上特定的酪氨酸残基，使之成为 STAT5 和细胞内其他信号分子的结合位点，激活的 JAK2 磷酸化募集到该位点上的 STAT5,使 STAT5 被激活，激活的 STAT5 与受体分离，通过其 Src 同源结构域 2（SH2）形成二聚体后移位到细胞核与 β-酪蛋白、κ-酪蛋白等乳蛋白基因上的启动子结合，启动上述基因的转录，进而参与乳蛋白的合成调控[9-12]。

2.2　乳蛋白基因的翻译调控

乳腺中乳蛋白的翻译过程主要受 mTOR 信号通路的调控，mTOR 是一种在结构和功能上较为保守的非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是磷脂酰肌醇激酶相关蛋白激酶（phosphatidyl inositol kinase-like kinase,PIKK）家族的一员[13]，mTOR 信号蛋白存在 2 种蛋白复合物：一种是对雷帕霉素敏感的 mTOR 复合物 1（mTOR complex1,mTORC1），一种是对雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合物 2（mTOR complex2,mTORC2）。mTOR 信号通路包含 2 条上游调控途径，分别为磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）-蛋白激酶 B（PKB 或 AKT）-mTOR 信号途径和肝激酶 B1（LKB1）-磷酸腺苷活化的蛋白激酶（AMPK）-mTOR 信号途径，及 2 条下游调控途径，分别为真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1（4E binding protein 1,4EBP1）途径和核糖体 S6 蛋白激酶（S6 kinase,S6K）途径。亮氨酸、异亮氨酸、精氨酸等氨基酸和生长激素、胰岛素、胰岛素样生长因子Ⅰ（IGF-Ⅰ）等泌乳相关激素可以通过调节哺乳动物 mTOR

信号蛋白的磷酸化水平，以及下游信号分子 70 ku 核糖体 S6 蛋白激酶（p70S6K）及 4EBP1 的活性，进而分别控制特定亚组 mRNA 的翻译过程，影响乳蛋白的合成[14-17]。

在乳蛋白的翻译过程中起主要调控作用的是 PI3K-AKT-mTOR 信号途径。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，具有丝氨酸/苏氨酸激酶的活性和磷脂酰肌醇激酶的活性，AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 PI3K 下游的一个重要信号分子。泌乳相关激素与 G 蛋白耦联受体、蛋白酪氨酸激酶受体等相应的膜受体结合后，在细胞膜上激活 PI3K，进而催化磷酯酰肌醇二磷酸（PIP2）生成磷酯酰肌醇二磷酸（PIP3）[18]。PIP3 做为第二信使进而激活其下游信号 AKT。AKT 激活后会将信号传递给下游底物 mTOR，使其磷酸化。mTOR 被激活后会磷酸化下游靶蛋白 4EBP1 和核糖体 S6 激酶 1（S6K1），4EBP1 和 S6K1 是蛋白质翻译过程的关键调节因子，未磷酸化的 4EBP1 与真核细胞翻译启动因子 4E（eukaryotic translation initiation factor 4E,eIF4E）相结合后可以抑制翻译起始复合体的形成，从而抑制相关蛋白质的翻译。而未磷酸化的 S6K1 结合于真核启动因子 3（eukaryotic translation initiation factor 3,eIF3）上时，处于失活状态。研究发现，刺激信号磷酸化 mTOR 后，磷酸化的 mTOR 复合体会通过多个位点来磷酸化 4EBP1，磷酸化的 4EBP1 与 eIF4E 分离从而释放出 eIF4E，使 eIF4E 的量显著增高，eIF4E 与其他翻译起始因子相结合形成翻译起始复合体，从而促进 mRNA 翻译的起始[19-20]，促进蛋白质的合成。除此之外，磷酸化的 mTOR 复合体还可以与 eIF3 结合，进而使 S6K1 从 eIF3 上被活化释放出来。活化的 S6K1 进而磷酸化其下游底物，如核糖体蛋白 S6(RPS6)等，进而增强细胞合成蛋白质的能力[21-23]，促进蛋白质的合成量增加。

3　隐性乳房炎时机体内炎症信号通路的变化

金黄色葡萄球菌可导致奶牛慢性感染是诱发奶牛隐性乳房炎的主要因素[24]。发生金黄色葡萄球菌感染时，其表面的脂磷壁酸（LTA）可以作为配体被细胞表面的 Toll 样受体 2（TLR-2）和 Toll 样受体 4（TLR-4）所识别，使得核转录因子 κ B 抑制蛋白(IκB)激酶被激活，并通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖性信号转导通路诱导炎性细胞因子肿瘤坏死因子 α（TNFα）、白细胞介素（IL）-1β、IL-6、IL-8 等和趋化因子的产生[25]。乳腺局部乃至机体处于高炎性细胞因子状态进而活化核转录因子 κB（nuclear factor-κB,NF-κB）。正常情况下，NF-κB 在细胞内是以抑制因子 IκB 与 NF-κB 2 成员的单体结合而成的非活性的三聚体状态

存在的。当机体发生炎症时，IκB 激酶被激活并磷酸化 IκB 的丝氨酸残基，使得 IκB 被泛素化并被 26S 的蛋白酶体降解，使 NF-κB 从非活性的三聚体状态转变为二聚体状态从而上调 NF-κB 的 DNA 结合活性。细胞因子信号转导抑制因子（supressors of cytokine signaling,SOCS）是一种可以被多种细胞因子诱导产生并对细胞因子信号通路具有负向调节作用的蛋白质分子[26]。SOCS 家族最早于 1997 年由 Endo 等[27]发现，至今为止以发现了 8 种 SOCS 家族成员（CIS、SOCS2、SOCS3、SOCS4、SOCS5、SOCS6、SOCS7）。在结构上，SOCS 家族的 C-末端都是保守的 SOCS 盒，中间是 SH2，但 N-末端差异较大。正常情况下，机体细胞内 *SOCS* 的表达水平极低，但当机体发生炎症时过多的炎症细胞因子可以活化 JAK-STAT 信号通路，而 STAT 具有调控 *SOCS* 表达的作用，*SOCS* 基因的启动子区域有 STAT 结合序列，当 JAK-STAT 信号通路活化后会启动 *SOCS* 基因的表达诱导巨噬细胞和肝脏细胞在 15~20 min 内迅速合成 SOCS 分子[28-29]。而产生的 SOCS 又可以抑制炎症细胞因子介导的 JAK-STAT 和 NF-κB 的信号转导，形成一个负向调节的通路从而实现对炎症反应的负向调节[30-31]。

4 隐性乳房炎时乳蛋白含量降低的信号转导机制

乳蛋白基因的转录主要受 STAT5 调控，STAT5 是反映乳蛋白基因转录水平的标识性转录因子，当奶牛患隐性乳房炎时，治病菌被乳腺上皮细胞和巨噬细胞表面的模式识别受体，即 Toll 样受体所识别，使机体处于高炎性细胞因子状态，过多的炎症细胞因子诱导巨噬细胞和肝细胞合成 SOCS 分子，而 SOCS 对炎症细胞因子介导的 JAK-STAT 信号通路具有负向调节的作用，SOCS 家族成员可以通过抑制 JAK 活性、阻断 STAT 接近受体结合位点以及促进蛋白酶体降解信号转导蛋白等多种途径来抑制 JAK-STAT 信号通路[32-34]。STAT5 需要进入细胞核才能发挥调控乳蛋白基因转录的作用。而 JAK-STAT 信号通路受到抑制后会导致 STAT5 磷酸化程度降低，致使 STAT5 不能与受体分离进入细胞核，这样 JAK-STAT 信号通路就不能将膜外信号传递到膜内，导致 STAT5 不能与核内乳蛋白基因启动子的 STAT5 位点结合启动基因的转录，致使乳蛋白基因的转录受到抑制从而导致乳蛋白产量降低。Huang 等[35]研究发现，在奶牛乳腺上皮细胞中 SOCS3 可以负向调节 JAK2-STAT5 信号通路并能够抑制 β-酪蛋白基因的表达，抑制 *SOCS*3 的表达可以上调奶牛乳蛋白的产量。上述研究结果表明，SOCS 抑制 JAK-STAT 信号通路是隐性乳房炎奶牛乳蛋白含量降低的关键机制之一。

当奶牛患隐性乳房炎时，机体处于高炎性细胞因子状态，致使 NF-κB 信号通路被诱导

活化。以往研究认为，NF-κB 信号通路主要在机体的免疫调节、炎症反应和肿瘤形成过程中发挥着重要作用。但近期研究发现，NF-κB 信号通路在机体的能量平衡和代谢调控过程中也发挥着重要作用[36]。体外研究表明，活化 NF-κB 信号通路可以抑制人胶质瘤细胞 U87MG 中 PI3K-AKT-mTOR 信号通路[37]。另外恶病质患者骨骼肌萎缩、蛋白质合成量减少也与 NF-κB 信号通路活化后抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路有关[38-39]。而乳腺中乳蛋白基因的翻译过程主要受 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的调控，上述研究结果提示，NF-κB 信号通路与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路相互交联可能是乳腺感染引起乳蛋白含量降低的关键机制之一，但该推测还有待进一步的研究。

5　小　结

综上所述，当奶牛发生隐性乳房炎时，其体内的炎症信号通路会发生改变，进而对泌乳细胞的信号转导产生影响，使乳蛋白基因的转录和翻译过程被抑制，致使奶牛乳蛋白含量降低。因此，深入研究隐性乳房炎时乳蛋白降低的信号转导机制，将使我们更好地了解隐性乳房炎时乳蛋白含量降低的调控机理，同时也为今后寻求更好的提高奶牛乳蛋白含量的方法提供重要的研究思路以及充分的理论依据。对改善牛奶营养品质，提升我国奶业的核心竞争力、保障奶业持续健康发展具有重要意义。

致谢：

感谢黑龙江八一农垦大学动物科技学院孙东波教授对文稿所提的宝贵意见。

参考文献：

[1]　王晓艳,张娜,高学军,等.奶牛乳腺对血液游离氨基酸吸收的差异性研究[J].中国乳品工业,2013,41(1):8–10,14.

[2]　秦宜德,邹思湘.乳蛋白的主要组分及其研究现状[J].生物学杂志,2003,20(2):5–7.

[3]　DOS REIS C B M,BARREIRO J R,MESTIERI L,et al.Effect of somatic cell count and mastitis pathogens on milk composition in Gyr cows[J].BMC Veterinary Research,2013,9(2):67.

[4]　陈静廷,马露,杨晋辉,等.差异蛋白质组学在乳蛋白研究中的应用进展[J].动物营养学报,2013,25(8):1683–1688.

[5]　ZHOU Y,SONG F,LI Y S,et al.Double-antibody based immunoassay for the detection of

β-casein in bovine milk samples[J].Food Chemistry,2013,141(1):167–173.

[6] GARDNER B,FELDMAN J.Are positive axillary nodes in breast cancer markers for incurable disease?[J].Annals of Surgical,1993,218(3):270–275.

[7] BIONAZ M,LOOR J J.Gene networks driving bovine mammary protein synthesis during the lactation cycle[J].Bioinformatics and Biology Insights,2011,5:83–98.

[8] 王光文.提高乳蛋白的综合技术[J].乳业科学与技术,2007,30(1):29–35.

[9] HAYASHI A A.Regulation of protein synthesis in the mammary gland[D].Palmerston North:Massey University,2007:12–15.

[10] FRASOR J,BARKAI U,ZHONG L,et al.PRL-induced ERalpha gene expression is mediated by Janus kinase 2 (JAK2) while signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b) phosphorylation involves JAK2 and a second tyrosine kinase[J].Molecular Endocrinology,2001,15(11):1941–1952.

[11] COOPER J C,BOUSTEAD J N,YU C L.Characterization of STAT5B phosphorylation correlating with expression of cytokine-inducible SH2-containing protein (CIS)[J].Cellular Signalling,2006,18(6):851–860.

[12] LEVY D E,DARNELL J E.STATs:transcriptional control and biological impact[J].Nature Reviews Molecular Cell Biology,2002,3(9):651–662.

[13] HARDIE G D.AMP-activated/SNF1 protein kinases:conserved guardians of cellular energy[J].Nature Reviews Molecular Cell Biology,2007,8(10):774 -785.

[14] BRAZIL D P,HEMMINGS B A.Ten years of protein kinase B signalling:a hard Akt to follow[J].Trends in Biochemical Sciences,2001,26(11):657–664.

[15] 綦松智,吴登俊,张中显.mTOR 对信号通路调控的研究进展[J].中国畜牧杂志,2010,46(1):57–60.

[16] HAY N,SONENBERG N.Upstream and downstream of mTOR[J].Genes & Development,2004,18(16):1926–1945.

[17] XU G,ZHANG W,BERTRAM P,et al.Pharmacogenomic profiling of the PI3K/PTEN-AKT-mTOR pathway in common human tumors[J].International Journal of

Oncology,2004,24(4):893–900.

[18] PENE F,CLAESSENS Y E,MULLER O,et al.Role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mTOR/P70S6-kinase pathways in the proliferation and apoptosis in multiple myeloma[J].Oncogene,2002,21(43):6587–6597.

[19] PROUD C G.Amino acids and mTOR signalling in anabolic function[J].Biochemical Society Transactions,2007,35(5):1187–1190.

[20] BEUGNET A,TEE A R,TAYLOR P M,et al.Regulation of targets of mTOR (mammalian target of rapamycin) signalling by intracellular amino acid avail ability[J].Biochemical Journal,2003,372(2):555–566.

[21] BURGOS S A,DAI M,CANT J P.Nutrient availability and lactogenic hormones regulate mammary protein synthesis through the mammalian target of rapamycin signaling pathway[J].Journal of Dairy Science,2010,93(1):153–161.

[22] 陈洪菊,屈艺,母得志.mTOR信号通路的生物学功能[J].生命的化学,2010,30(4):555–561.

[23] LYNCH C J.Role of leucine in the regulation of mTOR by amino acids:revelations from structure-activity studies[J].The Journal of Nutrition,2001,131(3):861S–865S.

[24] GUNTHER J,ESCH K,POSCHADEL N,et al.Comparative kinetics of *Escherichia coli*-and *Staphylococcus aureus*-specific activation of key immune pathways in mammary epithelial cells demonstrates that *S.aureus* elicits a delayed response dominated by interleukin-6 (IL-6) but not by IL-1A or tumor necrosis factor alpha[J].Infection and Immunity,2011,79(2):695–707.

[25] LIU B,ZHANG N S,LIU Z C,et al.RP105 involved in activation of mouse macrophages via TLR2 and TLR4 signaling[J].Molecular and Cellular Biochemistry,2013,378(1/2):183–193.

[26] YOSHIMURA A,NAKA T,KUBO M.SOCS proteins,cytokine signalling and immune regulation[J].Nature Reviews Immunology,2007,7(6):454–465.

[27] ENDO T A,MASUHARA M,YOKOUCHI M,et al.A new protein containing an SH2

domain that inhibits JAK kinases[J].Nature,1997,387(6636):921–924.

[28] ZHENG J M,WATSON A D,KERR D E.Genome-wide expression analysis of lipopolysaccharide- induced mastitis in a mouse model[J].Infection and Immunity,2006,74(3):1907–1915.

[29] JIANG L,SØRENSEN P, RØNTVED C,et al.Gene expression profiling of liver from dairy cows treated intra-mammary with lipopolysaccharide[J].BMC Genomics,2008,9(1):443.

[30] TAMIYA T,KASHIWAGI I,TAKAHASHI R,et al.Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways:regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3[J].Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology,2011,31(5):980–985.

[31] YAN C G,CAO J,WU M,et al.Suppressor of cytokine signaling 3 inhibits LPS-induced IL-6 expression in osteoblasts by suppressing CCAAT/enhancer-binding protein β activity[J].Journal of Biological Chemistry,2010,285(48):37227–37239.

[32] RAM P A,WAXMAN D J.SOCS/CIS protein inhibition of growth hormone- stimulated STAT5 signaling by multiple mechanisms[J].Journal of Biological Chemistry,1999,274 (50):35553–35561.

[33] KIMURA A,NAKA T,MUTA T,et al.Suppressor of cytokine signaling-1 selectively inhibits LPS-induced IL-6 production by regulating JAK-STAT[J].Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America,2005,102(47):17089–17094.

[34] KREBS D L,HILTON D J.SOCS:physiological suppressors of cytokine signaling[J].Journal of Cell Science,2000,113(16):2813–2819.

[35] HUANG Y L,ZHAO F,LUO C C,et al.SOCS3-mediated blockade reveals major contribution of JAK2/STAT5 signaling pathway to lactation and proliferation of dairy cow mammary epithelial cells *in Vitro*[J].Molecules,2013,18(10):12987–13002.

[36] TORNATORE L,THOTAKURA A K,BENNETT J,et al.The nuclear factor kappa B signaling pathway:integrating metabolism with inflammation[J].Trends in Cell Biology,2012,22(11):557–566.

[37] PARK S,ZHAO D W,HATANPAA K J,et al.RIP1 activates PI3K-Akt via a dual

mechanism involving NF-κB-mediated inhibition of the mTOR-S6K-IRS1 negative feedback loop and down-regulation of PTEN[J].Cancer Research,2009,69(10):4107–4111.

[38] OP DEN KAMP C M,LANGEN R C,SNEPVANGERS F J,et al.Nuclear transcription factor κB activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia[J].American Journal of Clinical Nutrition,2013,98(3):738–748.

[39] SRIVASTAVA D S L,DHAULAKHANDI D B.Role of NF-κB in loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia and its therapeutic targets[J].American Journal of Cancer Biology,2013,2(1):1–16.

Signal Transduction Mechanism of Milk Protein Content Depression Induced by Subclinical Mastitis in Dairy Cows

ZHANG Xu XU Dandan YANG Bin HE Xianjing WANG Jianfa WU Rui*

(*College of Animal Science and Veterinary Medicine*, *Heilongjiang Bayi Agricultural University*, *Daqing* 163319, *China*)

Abstract: Milk protein is one of main substances determining nutritional quality of cows' milk. Milk protein has high nutritional value and contains almost all essential amino acids required by human. The content of milk protein is affected by many factors, in addition to breed, parity, environment, lactation stage, and diet composition and nutrient level. Diseases are also an important factor affecting milk protein content and composition, and subclinical mastitis can cause milk protein to reduce. This paper mainly expounded the mechanism of milk protein synthesis and signal transduction mechanism of milk protein content decreased under by subclinical mastitis, hoping that the review could provide a reference for further study on methods to improve the content of milk protein.

Key words: dairy cow; subclinical mastitis; milk protein; signal transduction mechanism

*Corresponding author, professor, E-mail: fuhewu@126.com

（责任编辑 王智航）